




Diyabetik Ketoasidoz ve Tedavisi

Prof. Dr. Nesibe Andıran

-
- Tip 1 DM'in en sık görülen ve en önemli iki akut komplikasyonu ketoasidoz ve hipoglisemidir.
 - Dolaşımdaki insülin düzeyinin mutlak veya göreceli yetersizliği ketoasidoza, fazlalığı ise hipoglisemiye yol açar.

- 
- DKA, diyabetli çocuklarda hastaneye yatışların ve çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin en sık nedenidir.
 - DKA mortalite oranı %0,15-%0,30 (%60-90'ı serebral ödeme bağlı)
 - Son 35-40 yılda gerek yeni olgularda tanının erken konulması, gerekse de bilinen diyabetlilerde insülin tedavisi ve eğitim konusundaki ilerlemeler sonucu DKA sıklığı azalmıştır.

-
- DKA mortalite oranı %0,15-%0,30
 - Bu ölümlerin %60-90'ı serebral ödeme bağlı
 - Serebral ödem DKA da %0,3-1 oranında görülür.
 - Serebral ödem gelişen vakaların %21-24'ü ölür, hayatta kalanların %10-25'inde ciddi morbidite kalır
 - 500→5→1

-
- Tip 2 DM'li hastaların %5-25'i DKA ile tanı alırlar.
 - **Hiperglisemik Hiperosmolar Koma** öncelikle tip 2 DM'da görülür ancak nadiren Tip 1 DM'de de görülebilir.
 - Kan şekeri: >600mg/dl
 - Arterial pH>7,3
 - Serum bikarbonat>15
 - Serum usmolalitesi >320 mOsm/Kg
 - Hafif ketonüri,
 - Stupor veya koma

DKA-Tanım

- DKA tanısı klasik semptom ve bulguların yanısıra şu biyokimyasal kriterlerin varlığı ile konulur.
 1. KŞ > 250 mg/dL ile birlikte;
 2. Arteryal pH < 7.35, venöz pH < 7.30 veya serum bikarbonat düzeyi < 15 mEq/L,
 3. Ketonüri ve/veya ketonemi

Sınıflandırma

- **Hafif DKA:** arteriyal kan pH 7.35-7.25 arası veya **venöz pH 7.30-7.20** arası,
- **Orta DKA:** arteriyal kan pH 7.24-7.15 arası veya **venöz pH 7.19-7.10** arası,
- **Ağır DKA:** arteriyal kan pH < 7.15 veya **venöz pH < 7.10**

FİZYOPATOLOJİ:

Asidoz:

**** Keton cisimciđi oluşumuhidrojen iyonu üretimine yol açar.**

Trigliseritler \longrightarrow 3 yağ asidi+3H+

Yağ asidi (ör: palmitat) \longrightarrow 4 keton cisimciđi+3H+

Ketozun neden olduğu asidoz kısmen geriye çevrilebilir, bir bölümü ise geri dönüştürülemez.

Asetoasetat ve β -hidroksibutirat ile beraber tuz formu içinde Na ve K da atılır. Keton cisimciği atılırken H+ tutulur. Bu tutulan H+ oluştuğu mekanizma ile tekrar geriye çevrilemez ancak vücudun genel asit atım mekanizmaları ile (fosfat ve amonyakla tamponlanarak) atılabilir.

****Laktik asit fazlalığı**

Dehidratasyon sonucu periferik dolaşımda bozulma ve diyabetlilerdeki 2,3 DPG düzeyindeki düşüklük doku oksijenasyonunun bozulmasına yol açar. Bu da anaerobik glikolizin artmasına ve laktik asit birikimine neden olur.

Sıvı ve Elektrolit dengesi:

Sıvı dengesi: Kan glukozunun renal eşiğin üstüne çıkması ile (170-180 mg/dl) idrarla glukoz atılımı başlar (osmotik diürez). Atılan glukozun her 1 gramı için yaklaşık 10 ml su kaybedilir. Su kaybının yetersiz sıvı alımı ve kusma ile karşılanamaması sonucu **dehidratasyon** gelişir.

Potasyum: Vücuttan K kaybı genellikle 4-6 mmol/kg civarındadır. K kaybının nedenleri:

1. Asidozda hücre içindeki K, dışardaki H ile değiştirilir.
2. Dehidratasyon nedeni ile kas hücrelerindeki su ekstrasellüler alana hareket ederken intrasellüler K da su ile birlikte dışarı çıkar
3. İntrasellüler fosfat kaybı (negatif yük) elektrik nötralitenin korunabilmesi için intrasellüler K'un (pozitif yük) kaybına yol açar.
4. Normalde insülin K'u hücre içine yönelterek K'un glikojen ve proteinler ile depolanmasını sağlar. İnsülin eksikliğinde bu mekanizma işlemez.
5. İnsülin eksikliğinde hücre içinde glikojenoliz ve proteinolizin artışı K'un serbest kalarak hücre dışına çıkmasına yol açar.
6. Kusma ile K kaybedilir.

Vücuttan K kaybına rağmen tx öncesinde serum K düzeyi normal, hatta artmış olabilir. Ancak insülin tx başlanması sonrası, serum K düzeyinde düşme kaçınılmazdır.

Sodyum: Genel olarak kayıp 6-12 mmol/kg'dır. Başlıca yollar: osmotik diürez ve kusmadır. Ayrıca DKA'da serum Na düzeyini değerlendirirken **pseudohiponatremiye** yol açan faktörler hatırlanmalıdır:

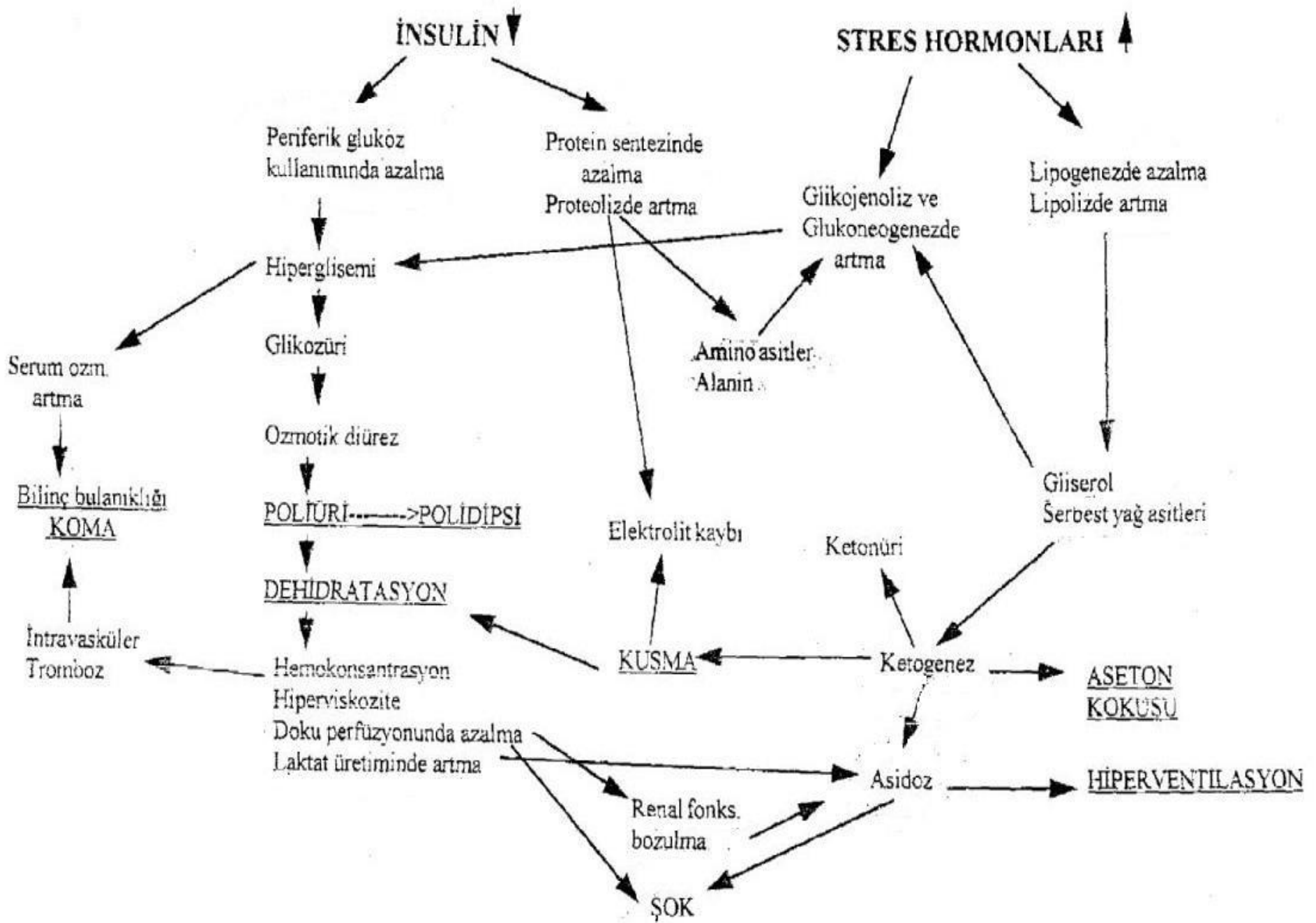
1. Hiperglisemi nedeni ile serum osm artarak hücre içinden intrasellüler alana serbest suyun hareketi serumda dilusyona yol açarak ölçülen Na'un düşük çıkmasına neden olur
2. Glukozdaki her 100 mg/dl artış, serum Na'unun 1.6 mEq/L düşük çıkmasına yol açar.
3. Hiperlipidemi nedeni ile serumdaki Na'dan fakir lipid fraksiyonundaki artış da pseudohiponatremiye katkıda bulunan bir diğer faktördür.

Düzeltilmiş Na = ölçülen Na + 1.6x KŞ - 100 / 100

- Total vücut Na'unun düşüklüğüne rağmen DKA'lu hastalarda başlangıçtaki düzeltilmiş serum Na'u normal, düşük veya yüksek bulunabilir.

Fosfat: DKA'da fosfat kaybı 2-5 mmol/kg'dır. H⁺ birikimi böbrekten fosfat atılımının artmasına yol açar. Serum fosfat düzeyi başlangıçta N, düşük veya yüksek olabilir. Ancak Tx sonrası insülinin etkisi ile glikolizin fosforile ara ürünlerinin hızla yapımı için fosfatın hücre içine geçmesi ile hipofosfatemide gelişebilir.

Klor: Organik asitlerde artış ve osmotik diürez nedeni ile azalmıştır. Kayıp 3-9 mmol/kg kadardır.



Şekil 1. Diyabet ketoasidozunda fizyopatoloji

Klinik Bulgular

Klinik bulgular metabolik bozukluğun derecesine, bu da **insülin eksikliğinin derecesi ve süresine** bağlıdır.

Hipovoleminin derecesine göre bulgular;

- Mukozalarda kuruluk,
- Nabızda hızlanma,
- Ortostatik hipotansiyon,
- Torgorda azalma,
- Kapiller dolum süresinde uzama,
- Ekstremitelerde soğukluk,
- Şok

Solunum problemleri:

- Kussmaul solunumu, (öz. $\text{pH} < 7,2$)
- Yavaş ve düzensiz solunum ($\text{pH} < 7,0$),
- Ağızda aseton kokusu (çürük elma),

Bilinç: açık veya değişik derecelerde bulanık

Öyküde:

- Poliüri,
- Polidipsi,
- Polifaji(?),
- Kilo kaybı,
- Halsizlik-yorgunluk,
- Karın ağrısı,
- kusma

Diğer:

Paralitik ileus,
Mide-abd.distansiyon,
Enfeksiyon bulguları (ateş),
Hipotermi..sık

DKA ayırıcı tanı:

- Hiperpne: Astım, pnömoni, salisilat entoksikasyonu
- Poliüri: idrar yolu enf
- Karın ağrısı ve dehidratasyon: akut batın

İdrar tetkiki!!

Lab. Bulguları

- Hiperglisemi, glikozüri,
- ketonemi/ketonüri,
- artmış anyon gap ile birlikte metabolik asidoz,
- hipovolemiye bağlı BUN'da artış,
- hiperlipidemi,
- hemokonsantrasyona bağlı Hct'de artış,
- stres hormonları etkisi ile lökositoz,
- Serum osm artış

$$\text{Serum osm} = 2x(\text{Na} + \text{K}) + \text{Glukoz} / 18 + \text{BUN} / 2,8$$

İlk Değerlendirme

- Vital bulgular ve hemodinamik durumun değerlendirilmesi,
 - Bilinç durumu,
 - Vücut ağırlığı ve boy,
 - Dehidratasyon derecesinin belirlenmesi,
 - Öykü ve sistemik muayene, enfeksiyon odağı aranması,
 - Lab: Stikle KŞ, kan veya idrarda keton bak
- Biyokimya: Glukoz, Na, K, Cl, HCO₃, BUN, kreatinin, venöz kan gazı, serum keton düzeyi, CBC, Ca, P düzeyi
- Ateş veya enf. Odağı varsa kültürler

DKA tedavi prensipleri

- Hipovoleminin düzeltilmesi,
- Metabolik bozukluğun düzeltilmesi,
- Presipite edici faktörün ortadan kaldırılması,

DKA Tedavisi

- 1. Sıvı-elektrolit tedavisi
- 2. İnsülin tedavisi
- 3. Bikarbonat tedavisi
- 4. Fosfat tedavisi

1. SIVI-ELEKTROLİT TEDAVİSİ

- A. Sıvı miktarı
- B. Sıvının verilme hızı
- C. Sıvının içeriği

1. SIVI-ELEKTROLİT TEDAVİSİ

10-20 cc/kg SF 1 saatte i.v infüzyon

A. Sıvı miktarı;

a. idame+defisit

İdame: 1700 cc/m²/gün veya

- Vücut ağırlığının ilk 10 kg'mı için 100 ml/kg
- Sonraki 10 kg için 50 ml/kg,
- 20 kg'in üstündeki her 1 kg için 20 ml/kg/gün ekleyin

Defisit:

hafif

orta

ağır

2 yaş altı

50

100

150 cc/kg

2 yaş üstü

30

60

90 cc/kg

b. Hastanın dehidratasyon derecesine göre total sıvı miktarı olarak da hesaplanabilir.

Hafif dehidratasyon	2500-3000 cc/m ² /gün
Orta dehidratasyon	3000-3500
Ağır dehidratasyon	3500-4000

B. Sıvının verilme hızı

*Toplam sıvı miktarına göre:

24 saatlik sıvı gereksinimi;

4000 ml/m²'yi geçmiyorsa : 24 saat;

4000 ml/m²'yi geçiyorsa : 36-48 saate yayma
şeklinde hız ayarlanır

*Hastanın başlangıçtaki serum osmolalitesine göre:

Serum Osm <320 Mosm /kg....24 saatte

320-340 36 saatte

>340..... 48 saatte

Sıvı Hızı

24 saatte düzeltme (Genel uygulama)

- *toplam sıvının yarısı ilk 8 saatte (SF yükleme miktarının ilk 8 saatlik toplamdan düş),
- *Geri kalanı 16 saatte veriliyor

36saatte düzeltme (Serum Osmolalitesi: 320-340)

- İlk 12 saatte $1/3$ idame+ $1/2$ defisit
- 2. 12 saatte $1/3$ idame + $1/4$ defisit
- 3. 12 saatte $1/3$ idame+ $1/4$ defisit

48 saatte düzeltme (Serum Osmolalitesi>340)

48 saatlik idame sıvı+defisit sabit hızda veriliyor

C. Sıvının içeriği

- İlk 1 saatte: **SF**
- SF sonrası ilk 8 saat: $\frac{1}{2}$ **SF** (1 kısım %5 Dx + 1 kısım SF) (yurtdışı: distile su ile hazırlanmış %0,45'lik SF)
- **KCl** : 20-40 mEq/L olarak mayiye ekle
- K düzeyi 6 mEq/L ve üzeri ise KCl koyma, izle
- $K < 2,5$ mEq/L ise 60 mEq/L potasyum koy

2. İNSÜLİN TEDAVİSİ

- **0,1 ünite/kg/saat** Regüler insülin iv infüzyon (**3 yaş altı 0,05 Ü/kg/saat**)
 - *SF içerisine konulacak
 - *6-8 saatte bir yenilenecek (aktivitesini uzun süreli koruyamadığından)
 - *sabit hızda, insülin pompası ile gönderilecek,
- infüzyon setinin plastik bölümlerince ilk geçişte absorbe olabileceğinden buraların doyurulması amacı ile 30-50cc boşa akıtıldıktan sonra infüzyona başlanacak

İnsülin Tedavisi

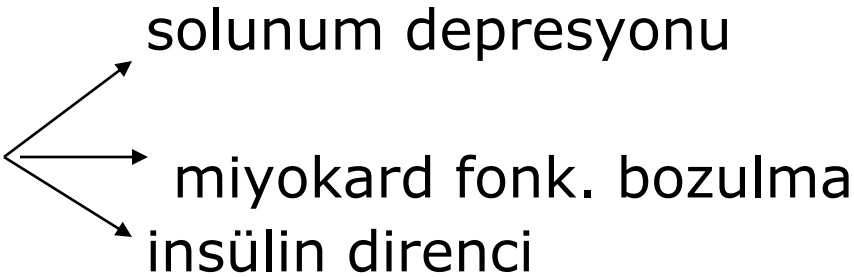
- KŞ'nin saatlik düşüş hızı **50-100 mg/dl (ortalama 75 mg/dl)** olacak, hızlı düşüyorsa infüzyon hızı azaltılıp, yeterince düşmüyorsa infüzyon hızı arttırılacak
- KŞ'i ≤ 200 mg/dl olunca %10'luk Dx ile hazırlanmış mayiye geçilecek
- Saatlik KŞ izlemi yapılacak
- Asidoz düzelmeden insülin infüzyonu kesilmeyecek

İnsülin İnfüzyonunu Kesme Kriterleri

- KŞ < 250 mg/dl, pH > 7.3, HCO₃ > 15-18 ve ketonemisi kontrol altına alınan, ağızdan beslenebilecek hastada insülin infüzyonuna son verip, sc insüline geçilebilir,
- **Ketonürinin devam etmesi bir kriter değildir, klinik ve biyokimyasal düzelmeye rağmen ketonüri devam edebilir**
İdrar ve kan keton testleri farklı metabolitleri ölçebilir: **idrarda keton testleri asetoasetatı ve kan keton testleri ise b-OHB'ı ölçer.** DKA'daki baskın keton tipi b-OHB olup, ilk başvuru sırasında b-OHB konsantrasyonu asetoasetik asit konsantrasyonunun 8-10 katı kadar yüksektir. Bu nedenle idrarda keton ölçümü "false negatif" sonuç verebilir. Asidozun düzeltilmesiyle birlikte b-OHB tekrar asetoasetik asite okside olur ve artık ölçülebilir hale gelir. Bu nedenle, hastanın asidozunun biyokimyasal parametrelere ve klinik bulgulara göre düzelmesine karşın idrarda güçlü bir keton reaksiyonunun olmasına şaşırılmamalıdır. Ketoasidozun düzeltilmesi hipergliseminin düzeltilmesinden daha uzun sürer.
- Eski diyabetlide bilinen günlük dozun en az ¼'ü, yeni tanılarda 0,2-0,3 Ü/kg/doz (1 Ü/kg/gün) regüler ins sc başla, KŞ değerlerine göre günlük insülin ihtiyacı belirlenip, hızlı ve uzun analog insülin tedavisine geçilir,

3. BİKARBONAT TEDAVİSİ

Sadece ağır DKA, $\text{pH} \leq 7,0$ olan hastalarda öneriliyor!!

- Ağır asidoz 
 - solunum depresyonu
 - miyokard fonk. bozulma
 - insülin direnci
- 1mEq/kg NaHCO_3 en az 2 saatte i.v. infüzyonla
- Gereksiz veya fazla bikarbonat beyinde paradoksik asidoz oluşturuyor.
- HCO_3^- ise kan-beyin bariyerini geçemez/çok yavaş geçer. $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \longrightarrow$ beyine süratle difüze olur. $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ Böylece serebral asidoz ve depresyon artar.

4. FOSFAT TEDAVİSİ

- Fosfat tedavisinin klinik gidiş ve sonuca anlamlı bir etkisi gösterilmemişse de, fosfatın replase edilmesinin teorik faydaları şunlar olabilir:
- 1. eritrositlerdeki 2,3 DPG düzeyini arttırıp, O₂'nin dokulara verilmesini kolaylaştırır,
- 2. hipofosfatemî → insülin direncini arttırır.

Öneri: KCL'nin yarısının KPO₄ olarak verilmesi (ilk 12 saatte)

Tedavi sırasında dikkat edilecek noktalar I:

- Saat başı serum glukoz ölçümü, verilen insülinin sıkı takibi,
- Elektrolitler, kan gazları, serum ketonu ilk 6 saat içinde 2 saatte bir, daha sonra 4-6 saatte bir bakılmalı,
- İdrar ketonu her yaptığıında bakılmalı, yakın AÇİ takibi,
- Komatöz veya anürik hastalar dışında idrar kateteri takılmasına gerek yok (enfeksiyon riski nedeni ile),
- Klinik gidiş,vital bulgular, nörolojik durum, özellikle beyin ödemi semptomları sıklıkla kontrol edilmeli,

Tedavi sırasında dikkat edilecek noktalar II:

- Komadaki hastalarda aspirasyonu önlemek için nazogastrik kateter takılmalı ve mide aspire edilmeli,
- Şok veya siyanoz varsa veya $PO_2 < 80$ ise oksijen verilmelidir,
- EKG veya monitör ile hasta sivri T ve U dalgaları yönünden izlenmelidir,
- Glukoz düzeyi düşerken Na değerleri yükselmiyor ise sıvının Na konsantrasyonunun arttırılmalı ve veriliş hızı gözden geçirilmelidir,
- Verilen sıvı miktarının 4 L/m²/24 saati geçmemesine dikkat edilmelidir. Santral venöz basıncı düşük olan veya hipovolemik şok ile gelen hastalarda bu miktar aşılabılır

DKA Tedavi Komplikasyonları

1. Beyin ödemi

Mortalitesi yüksek, nörolojik sekel kalır

Serebral ödem DKA da %0,3-1 oranında görülür,

Serebral ödem gelişen vakaların %21-24'ü ölür,

hayatta kalanların %10-25'inde ciddi morbidite kalır

- 500→5→1

Risk faktörleri:

- 5 yaş altı,
- Ağır DKA,
- Fazla ve hipotonik sıvı verilmesi (rehidratasyon hızı 4000 ml/m²/24 saat'i ya da tedavinin ilk 4 saati içerisinde verilen sıvı miktarı >50 ml/kg'ı geçmemeli)
- Fazla ve gereksiz HCO₃ verilmesi,
- Tedavi sırasında negatif Na trendi,

DKA-Beyin Ödemi

Klinik

- Baş ağrısı,
- Bilinç değişiklikleri,
- Kusmaların geri gelmesi,
- Vital bulgu değişiklikleri (hipo/hipertansiyon, bradikardi, aritmi),
- Anizokori, konvülzyon, papilödem (geç bulgu)
- **Cushing Üçlemesi: Hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum**

Bazı kaynaklar: hipertansiyon, bradikardi ve nabız basıncı aralığında genişleme

Bu üçlemenin varlığı artmış kafa içi basınç artısına ve olası beyin herniasyonunu düşündürmelidir. Bu durum kısa sürede ölümcül sonuçlar doğurabilir!!!

Tedavi:

- Yatağın başını kaldır (baş 45 derece elevasyon),
- Mayi miktarını azalt,
- Hipertonik Salin(%3 NaCl) 5 ml/kg 30 dakika IV infüzyon veya Mannitol 0,5 g/kg dozunda 15 dakika IV infüzyon (= 2,5 ml/kg %20'lik Mannitol) (veya 1-2 gr/kg mannitol 0,5 saatte iv infüzyon),
- Entübasyon ve hiperventilasyon

DKA Tedavisinin diğer Komplikasyonları

2. Cerebral tromboz,

Derin dehidratasyon ve asidoz → doku perfüzyonunun bozulması, hemokonsantrasyon ve koagülasyon sistemi bozuklukları → tromboz ve hemorajik infarkt

3. Hiperkloremik asidoz,

4. Hipofosfatemi